

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

# **ДОСТИЖЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ, КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ**

Материалы 70-ой научной сессии сотрудников университета

28-29 января 2015 года

УДК 616+615.1+378  
ББК 5Я431+52.82я431  
Д 70

**Редактор:**

Профессор, доктор медицинских наук В.П. Дейкало

**Заместитель редактора:**

доцент, кандидат медицинских наук С.А. Сушков

**Редакционный совет:**

Профессор В.Я. Бекиш, профессор Г.Н. Бузук, профессор С.Н. Занько,  
профессор В.И. Козловский, профессор Н.Ю. Коневалова,  
д.п.н. З.С. Кунцевич, д.м.н. Л.М. Немцов, профессор В.П. Подпалов,  
профессор М.Г. Сачек, профессор В.М. Семенов,  
доцент Ю.В. Алексеенко, доцент С.А. Кабанова,  
доцент Л.Е. Криштопов, доцент С.П. Кулик,  
доцент Т.Л. Оленская, профессор А.Н. Щапакова, д.м.н. А.В. Фомин.

ISBN 978-985-466-695-2

Представленные в рецензируемом сборнике материалы посвящены проблемам биологии, медицины, фармации, организации здравоохранения, а также вопросам социально-гуманитарных наук, физической культуры и высшей школы. Включены статьи ведущих и молодых ученых ВГМУ и специалистов практического здравоохранения.

УДК 616+615.1+378  
ББК 5Я431+52.82я431

ISBN 978-985-466-695-2

© УО “Витебский государственный  
медицинский университет”, 2015

**Актуальность.** Рассматривая эссенциальную гипертензию (ЭГ) как следствие генетически обусловленной или приобретённой недостаточности гуморальной депрессорной системы, неспособной противодействовать устойчивому повышению артериального давления (АД) ещё в 1969 году (Ю.Я. Родионов), мы рассматривали возможность ускоренного изнашивания эндотелия и как результат высокого АД и как его следствие.

**Материал и методы.** Здесь мы анализируем новые и новейшие научные факты, выявляющие роль и место дисфункции эндотелия в патогенезе ЭГ. Сразу оговоримся, что АГ действительно «мозаична» в своём патогенезе. Нормальный эндотелий многофункционален, но при его дисфункции выявляются его аномальные или патологические фенотипические особенности. При этом не только снижается эффективность феномена «зависимой от эндотелия вазодилатации», но и появляется склонность эндотелия к реакциям «провоспалительного» характера. Вообще следует признать, что роль эндотелиальной реактивности в ответ на АГ изучена весьма слабо. Можно согласиться с Ральфом Брандесом о наивности мнения, что «ослабление эндотелиальной сосудорасширяющей реакции из-за усиления общего периферического сопротивления приводит к гипертензии». Это особенно ясно, если вспомнить о наличии многих эшелонов механизмов регуляции АД, в особенности противодействующих его падению. Поскольку АД, измеряемое в амбулаторных или клинических условиях, является интегральной величиной, то очень трудно понять, какие основные факторы могут быть ответственны за его устойчивое повышение. Ещё более сложно разобраться в этом, понимая, что в основе регуляции АД лежит множество местных и общих факторов (местный тонус сосудов, объём циркулирующей крови, функция почек и симпатoadреналовая активность, тонус нейrogenных механизмов управления АД и т.п.). Существуют местные механизмы регуляции органного кровотока и регионарного кровяного давления (феномен ауторегуляции). Кстати, системное АД может устойчиво сохраняться в общепринятых границах нормы в условиях явной дисфункции эндотелия, например, у курильщиков табака или при гиперхолестеролемии, либо при хронической недостаточности кровообращения, когда определяется высокое общее периферическое сопротивление кровотоку (ОПС). Скорее всего, ОПС как расчётная величина в этих условиях, может отражать следствие снижения минутного объёма кровообращения и наличие системной гипоксии, при которой возникает реакция вазоконстрикции периферических артериол. Вазоконстрикция - это результат активации симпатической нервной системы на фоне подавления способности эндотелия синтезировать адекватные количества NO. Нельзя также не заметить, что приёмы медикаментозного воздействия, нормализующего функцию эндотелия по некоторым параметрам, не всегда нормализуют уровень АД. Эксперименталь-

но доказано, что делеция гена рецептора минералокортикоидов у мышей с дисфункцией эндотелия, вызванной ДОКА и альдостероном, на фоне усиленного потребления хлорида натрия, приводит к улучшению состояния эндотелия и к подавлению интенсивности васкулита, хотя АД у них остаётся повышенным. Интересный факт обнаружен на С. и соавт. - развитие пульмонарной гипертензии (введение монокроталина) у крыс происходит при усилении симпатической активности, хотя базальный тонус сосудов лёгких в норме низок. После ганглиоблокаторов нормализовались АД в пульмонарной системе и эндотелиальная функция, а содержание NO в эндотелии возрастало. Ещё в 1962 – 1964 гг. нами описана артериальная гипертензия после нарушений почечного кровообращения и развитие повреждений мелких артериальных сосудов воспалительного характера. Показано, что развитию АГ способствует воспалительная активация эндотелия, а денервация почечных артерий при хирургическом лечении злокачественных и персистирующих форм АГ может быть эффективной у тех пациентов, у которых нет низкого содержания в крови растворимой *fms*-подобной *тирозинкиназы 1 типа*, а также ICAM и VCAM-1. Провоспалительное действие альдостерона осуществляется при обязательном участии макрофагов и при небольшом снижении числа регуляторных Т-клеток. Ангиотензин II (АII) вызывает воспаление сосудов путём активации NF-κB и AP-1. Ингибирование фактора транскрипции STAT3 препятствует дисфункции эндотелия под действием АII. Целостный нормальный эндотелий необходим для регуляции кровотока в органах и тканях (Фурхготт и Завадский, 1980). Монкада С. и соавт. открыли роль эндотелия в синтезе PGI<sub>2</sub> и «эндотелиального фактора релаксации» (ЭДРФ) в регуляции тонуса сосудов, и установили, что ЭДРФ – это NO. В эндотелии вырабатываются и другие мощные вазодилаторы: производные активации циклооксигеназы; эпоксиэйкозатриеновые кислоты (продукты активации цитохрома P450); аденозин; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CO, H<sub>2</sub>S, диоксид серы; некоторые пептиды (брадикинин, атриопептин и др.); ионы калия, которые могут попасть в окружающую среду из эндотелия при открытии «активируемых кальцием K<sup>+</sup>-каналов». Кстати, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в некоторых тканях и в некоторых случаях может вызвать вазоконстрикторное действие. Сосудосуживающим действием факторов эндотелиального происхождения обладают, например, эндотелины. Эндотелин-1 - это вазоконстриктор и стимулятор пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК). Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) может местно образовать ангиотензин II на люминарной поверхности цитоплазматической мембраны эндотелия. Тромбоксансинтаза эндотелия способна освобождать вазоконстриктор тромбоксан A<sub>2</sub>. Недавно доказано, что интенсивное образование PGI<sub>2</sub> может вызвать парадоксальную вазоконстрикцию путём активации тромбоксановых рецепторов. Мы с В.И. Шебеко обсуждали воз-

возможность, что АП - это «сигнал опасности» для иммунной системы с проявлением «цитокиноподобного» действия. Он может индуцировать и активировать Nox NADPH-оксидазу с образованием под действием АП «реактивных форм кислорода» (РФК или АФК. Недавно установлено, что циклооксигеназа 2 типа (COX-2), активность которой усилена при АГ, побуждает к образованию РФК. РФК также могут образоваться под действием митохондриальной моноаминоксидазы. Естественно, РФК повреждают эндотелий. Совсем недавно установлено, что индукция моноаминоксидазы типа А и В вызывает генерацию значительных количеств  $H_2O_2$ , которые подавляют освобождение эндотелием NO. Вообще, индукция образования ангиотензина II и Nox и активация окислительного стресса приводят к усиленному образованию РФК по нескольким путям. В почках - при участии цитохрома P4501B1 (Cyp1B1). Кстати, общая дисфункция почек является более сильным фактором в патогенезе АГ, чем, например, изолированная дисфункция эндотелия. Эндотелий участвует в регуляции кровотока, ангиогенеза и неоангиогенеза, воспаления, в процессах ремоделирования сосудов, активации динамических свойств тромбоцитов и тромбоза, заживления ран, роста опухолей, метастазирования, и во множество других физиологических и патофизиологических реакций. Он освобождает «эндотелиальный фактор гиперполяризации» (ЭФГП), действие которого на гладкомышечные клетки (ГМК) подобно таковому NO и  $PGI_2$ . Свойствами ЭФГП обладают также CO,  $H_2S$ ,  $H_2O_2$ , эпоксиэйкозатриеновые кислоты, атриопептин С-типа, ионы  $K^+$ . С начала 21 века интенсивно исследуется роль эпигенетических факторов активности эндотелия, особенно при сахарном диабете. Описан феномен эпигенетической «гипергликемической метаболической памяти эндотелия» (Pirola et al., 2010). Показана роль устойчивой активации ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B эндотелия в патогенезе сахарного диабета 2-типа. В эпигенетическое управление эндотелием вовлечён механизм деацетилирования сиртуинами (SIRT1) гистонов и негистонных белков. Интенсивно исследуются проблемы структурно-функциональной природы «миоэндотелиальных щелевых контактов». Посредством этих контактов передаются управляющие электрические сигналы, генерированные сердцем, и обеспечиваются электрически непрерывные контакты между соседними клетками эндотелия, ГМК и клеточными кооперациями, адипоцитами, клетками Руже и т.п. Через них происходит диффузия медиаторов, в том числе и облегчённая, ускоренная благодаря пульсирующим колебаниям кровотока и давления в макрогемодинамике и микроциркуляции. Выясняется значение коннексинов, особенно Cx37, Cx40, Cx43, Cx45. Благодаря низкому омическому сопротивлению белков межэндотелиоцитарных щелевых контактов, обеспечивается практически мгновенная и эффективная передача электрических сигналов (эфаптическая связь). Быстро распространяется и эффект гиперполяризации, вызывающий на уровне микроциркуляции расслабление сосудов с обеспечением адекватного приёма очередной порции поступающей крови. Всё это, несомненно, важно в патогенезе АГ, но ещё недостаточно изучено. Дока-

зана активная роль периваскулярной жировой ткани в регуляции тонуса сосудов и во взаимодействии с эндотелием. Адипоциты высвобождают «адипоцитарный фактор гиперполяризации» (ADRF) и расслабляют сосуды. Некоторые факторы адипоцитов периваскулярной ткани (адипокины) обладают антиатерогенным действием (адипонектин), другие (РФК) вызывают вазоконстрикцию и фиброз сосудов с усилением их жёсткости. Эндотелий находится на границе, где диффундирующие из него медиаторы влияют на тонус ГМК сосудов со стороны люминарной поверхности, тогда как со стороны адвентиции на ГМК влияют факторы, освобождающиеся из адипоцитов. Открытие нами 45 лет тому назад неизвестного ранее явления регуляторных взаимосвязей ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с системами свёртывания крови, фибринолиза, комплемента (механизмы иммунитета), с динамическими свойствами тромбоцитов, позволило понять значение многообразия физиологических эффектов РАС, генерализованной и тканевой (локальной), обосновать целесообразность и эффективность применения препаратов, модулирующих активность РААС в фармакологической и клинической практике. РАС взаимно вовлекается в регуляцию врождённого и приобретённого (адапционного) иммунитета. Развитие дисфункции эндотелия и нарастающая жёсткость артериальных сосудов может быть опосредствована активностью минералокортикоидных рецепторов в модификации резистентности к инсулину, ограничению выброса NO и его биодоступности. Предложенная нами в 1978 году схема альтернативного образования ангиотензинов настоящее время обросла новыми структурными и функциональными связями. Открыты компоненты РААС в почках, сердце, кровеносных сосудах, мозге, жировой ткани, в клетках иммунной системы – практически повсеместно! Синтез АП происходит в нейтрофилах и в ГМК, где он регулирует экспрессию ангиотензиногена и ренина, формирует несколько петель положительной и отрицательной «обратной связи». Если в 1974 году мы впервые в СССР показали роль циркулирующего растворимого ангиотензин-конвертирующего энзима (АКЭ или АПФ) в патогенезе острой почечной недостаточности, то в настоящее время установлено, что имеется не только твёрдофазная и растворимая формы АКЭ, но и его изоформа, АКЭ-2. АКЭ-2 включает «неклассический путь образования ангиотензинов»: ангиотензины (1-9), (1-7), III, IV, (3-7), ангиотензин А (замена аспарагина на аланин в 1-й позиции пептида), аламандин (гептапептид после отщепления с COOH-конца фенилаланина), и другие активные производные ангиотензинов. Альтернативные пути их образования интенсивно исследуются в эксперименте. Это важно и с клинической точки зрения. Появляются данные о роли генетически сниженной продукции АКЭ2 в патогенезе эссенциальной гипертензии и сделано предположение о том, что «количественный локус регуляции АД» определяется в X хромосоме. Эндотелий освобождает сложные везикулярные микрочастицы. Возможно, они образуются из за слущивания эндотелиоцитов (shedding, «листопад», шеддинг) либо их апоптоза. Микрочастицы состоят из бислоя фосфолипидов со встроенными в них трансмембранными белками и различными

рецепторами. В 1976 году нами и японскими исследователями Миязаки М., Хосоки К. и Ямамото К. одновременно доказана способность фосфолипидов к ингибированию ренин-ангиотензиногеновой реакции.

**Выводы.** Можно предположить, что микро-частицы, благодаря фосфолипидам в их составе, тормозят реакцию ренина с ангиотензиногеном. В везикулах микрочастиц также находятся энзимы, факторы транскрипции и м-РНК. Такие микро-частицы, получившие название «биологических конвейеров», являются сигнальными частицами, необходимо участвующими в подстройке гомеостатических процессов. Ещё в 1967 году появилось первое описание таких частиц под названием «цир-

кулирующая биологическая пыль» (Wolf P., 1967), освобождающаяся тромбоцитами. С тех пор многое прояснилось. Можно априорно утверждать, что с каждым биением сердца микрочастицы выбрасываются в кровь, распространяются в пределах системы кровообращения и несут «гуморальную информацию» органам и тканям. Естественным «датчиком» и посредником в этих процессах является эндотелий. Итак, мы затронули только часть проблем, подтверждающих непреложный факт – эндотелий выполняет многофункциональную роль в регуляции тонуса сосудов и может быть активным участником патогенеза АГ либо его дисфункция является вторичной в ответ на АГ. Неизмеримо большее ещё предстоит выяснить.

## РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ТИПЫ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Сиваков В.П.,<sup>1</sup> Новикова Л.Г.,<sup>2</sup> Редненко Л.И.<sup>2</sup>

УО «Витебский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>  
ГУЗ «Витебская городская клиническая поликлиника № 3»<sup>2</sup>

**Актуальность.** Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) является важной составляющей концепции «поражения органов-мишеней», наличие которой усугубляет клинические проявления данной патологии и негативно влияет на прогноз течения заболевания [1].

При развитии ГМЛЖ происходит гипертрофия кардиомиоцитов, повышение содержания коллагена, фиброз миокарда, что способствует повышению потребности миокарда в кислороде, развитию ишемии миокарда и аритмий, а также способствует развитию систолической и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка с последующей хронической сердечной недостаточностью [2].

**Цель.** Оценить распространённость и типы ГМЛЖ (по данным ультразвукового исследования сердца) у пациентов с АГ, которые наблюдались в Витебской городской клинической поликлинике № 3.

**Материал и методы.** Нами были проанализированы данные 530 пациентов с АГ: 223 мужчин и 307 женщин.

Пациенты наблюдались в амбулаторных условиях, всем проводились общеклинические исследования и ультразвуковое исследование сердца.

Геометрическая модель ГМЛЖ определялась по классификации А. Ganaui и соавт. [3] на основе показателей индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>) и относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС, у.е.):

- нормальная геометрия левого желудочка.
- геометрическая модель - концентрическое ремоделирование левого желудочка.
- геометрическая модель - концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка.
- геометрическая модель - эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

**Результаты и обсуждение.** Данные исследования приведены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, достоверных различий достиг показатель возраста установления диагноза АГ, а именно, у женщин возраст установления АГ был несколько выше ( $p < 0,001$ ).

Среди мужчин и женщин не было выявлено достоверных различий в типах геометрических моделей ГМЛЖ.

При исследовании внутригруппового типа гео-

Таблица 1. Характеристика пациентов и типы ГМЛЖ по А. Ganaui и соавт.

Показатель	Мужчины	Женщины	P
Количество, человек	n=223	n=307	
Возраст установления АГ	45,265±8,739	47,283±8,808	$p < 0,001$
Всего АГ, лет	14,014±5,745	14,754±6,475	$p > 0,05$
Отсутствие ГМЛЖ	89 (39,910 %)	134 (43,648 %)	$p > 0,05$
Общее количество ГМЛЖ	134 (60,090 %)	173 (56,352 %)	$p > 0,05$
Концентрическое ремоделирование	18 (8,072 %)	30 (9,772 %)	$p > 0,05$
Концентрическая ГМЛЖ	76 (34,081 %)	95 (30,945 %)	$p > 0,05$
Эксцентрическая ГМЛЖ	40 (17,937 %)	48 (15,635 %)	$p > 0,05$

Примечание. Данные представлены в виде Mean±SD